

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日                      2 0 0 3 年    7 月    8 日  
Date of Application:

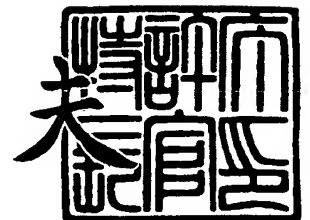
出 願 番 号                      特 願 2 0 0 3 - 2 7 1 8 9 3  
Application Number:  
[ST. 10/C] :                      [ J P 2 0 0 3 - 2 7 1 8 9 3 ]

出      願      人                      株式会社荏原製作所  
Applicant(s):

2 0 0 3 年 1 1 月    5 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康



【書類名】 特許願  
【整理番号】 031406  
【提出日】 平成15年 7月 8日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 B01J  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県藤沢市本藤沢 4 丁目 2 番 1 号 株式会社荏原総合研究所内  
    【氏名】 小松 誠  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県藤沢市本藤沢 4 丁目 2 番 1 号 株式会社荏原総合研究所内  
    【氏名】 武田 収功  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000000239  
    【氏名又は名称】 株式会社荏原製作所  
【代理人】  
    【識別番号】 100089705  
    【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 新大手町ビル 2 0 6 区 ユアサハラ法律特許事務所  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 社本 一夫  
    【電話番号】 03-3270-6641  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100075236  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 栗田 忠彦  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100092015  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 桜井 周矩  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100092886  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 村上 清  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100102727  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 細川 伸哉  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100112634  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 松山 美奈子  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100114904  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 小磯 貴子  
【先の出願に基づく優先権主張】  
    【出願番号】 特願2002-204007  
    【出願日】 平成14年 7月12日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 051806

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 特許請求の範囲 1

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0201070

**【書類名】 特許請求の範囲****【請求項 1】**

有機高分子基材の主鎖上に、グラフト重合体側鎖が導入されており、該重合体側鎖上に反応性官能基が導入されていることを特徴とする固体反応剤。

**【請求項 2】**

有機高分子基材が、繊維、繊維の集合体である織布又は不織布、多孔質膜、中空糸膜のいずれかの形態である請求項 1 に記載の固体反応剤。

**【請求項 3】**

グラフト重合体側鎖が放射線グラフト重合法を用いて導入されている請求項 1 又は 2 に記載の固体反応剤。

**【請求項 4】**

反応性官能基が、酸化反応、還元反応、脱プロトン化反応、ハロゲン化反応又は求核置換反応のいずれかの反応剤として機能する官能基である請求項 1～3 のいずれかに記載の固体反応剤。

**【請求項 5】**

有機高分子基材の主鎖上に、反応性官能基を有する重合性単量体をグラフト重合して、反応性官能基を有する重合体側鎖を形成することを特徴とする請求項 1～4 のいずれかに記載の固体反応剤の製造方法。

**【請求項 6】**

有機高分子基材の主鎖上に、反応性官能基に変換することのできる基を有する重合性単量体をグラフト重合することによって重合体側鎖を形成し、次に、重合体側鎖上の反応性官能基に変換することのできる基を反応性官能基に変換することを特徴とする、請求項 1～4 のいずれかに記載の固体反応剤の製造方法。

**【請求項 7】**

グラフト重合を、放射線グラフト重合法によって行なう請求項 5 又は 6 に記載の方法。

**【請求項 8】**

請求項 1～4 のいずれかに記載の固体反応剤に、原料化合物を接触させることを特徴とする、有機化合物の合成方法。

**【請求項 9】**

互いに異なる機能を有する請求項 1～4 のいずれかに記載の複数種類の固体反応剤を準備し、原料化合物を、準備した複数種類の固体反応剤と順次接触させることを特徴とする、有機化合物の多段階合成方法。

**【請求項 10】**

請求項 1～4 のいずれかに記載の固体反応剤が充填されている反応カラム；反応カラムに原料化合物を供給する原料供給部；反応カラムから、生成する有機化合物を回収する生成物回収部；を具備することを特徴とする、有機化合物の合成装置。

**【請求項 11】**

それぞれに、互いに異なる機能を有する請求項 1～4 のいずれかに記載の複数種類の固体反応剤が充填されている複数の反応カラム；該複数の反応カラムを直列に接続するカラム接続部；直列に接続されたカラムの中の 1 番目の反応カラムに原料化合物を供給する原料供給部；最終反応カラムから、生成する有機化合物を回収する生成物回収部；を具備することを特徴とする、有機化合物の多段階合成装置。

【書類名】明細書

【発明の名称】固体反応剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、所謂固体反応剤（高分子反応剤 (polymer-bound reagent, polymer-supported reagent) とも称される）に関するものである。

【背景技術】

【0002】

各種有機合成に用いられる酸化剤、還元剤、脱プロトン化剤、ハロゲン化剤、求核置換剤などの反応剤の中には、毒性、可燃性、揮発性、腐食性などの性質を有するために取り扱いが難しいものが多い。また、反応剤によっては、目的化合物の収率や選択性が芳しくないものがある。更に、一般的な反応剤は、出発物質と溶媒中で混合して反応させることによって所望の反応を行うというもので、反応後に、媒体から未反応の反応剤や副生成物を除去して目的化合物のみを単離して得るために、抽出、濾過、乾燥、精製などの煩雑な処理が必要であり、また大量の廃棄物が発生してしまうという問題を有しているものがあった。

【0003】

これらの問題点を解決或いは低減する手段の一つとして、反応性の官能基や反応剤化合物それ自体をシリカゲルや高分子樹脂などの担体に固定化した固体反応剤が開発されている。

【0004】

化学合成に高分子樹脂を利用する例は、1970年代にMerrifieldがペプチド合成に利用したのを契機に現在では多岐に亘っている。その中で、高分子樹脂を固体反応剤用の担体として利用する例は数多く報告されており、Angew. Chem. Int. Ed., 40, 650 (2001)、Synthesis, No.8, 1035 (2000)などの総説で紹介されている。

【0005】

有機合成において固体反応剤を用いることのメリットとしては、一般的に、対応する従来の反応剤（液体若しくは気体の反応剤）よりも安全で取り扱いやすいこと、反応剤を過剰量用いることによって目的化合物が高収率で得られること、反応終了後に、濾過によって未反応及び反応済の反応剤と目的化合物とを容易に分離することができること、などが挙げられる。更に、固体反応剤の種類によっては、対応する従来の反応剤よりも高い選択性で目的化合物が得られる；固体反応剤を充填したカラムに原料化合物の溶液を通液するだけで目的化合物が得られる；固体反応剤の再生・再利用が可能である；というメリットを持つものも多い。これらのことから、固体反応剤を用いるプロセスは環境調和型といえることができる。なお、固体反応剤の使用形態としては、上記のように原料化合物の溶液を固体反応剤の層に通液する場合や、或いは原料化合物のガスを固体反応剤の層に通ガスする場合などがあるが、以下の説明においては便宜上、溶液を通液する形態に限定して説明する。しかしながら、本発明に係るものを含めた固体反応剤の使用形態としては、原料ガスを通ガスする形態も当然に含まれ、かかる形態も本発明の範囲内に含まれる。

【0006】

これらの成果の中には、既に商品化されているものもある。例えば、イオン交換樹脂であるAmberlystの中には、塩型を変換して、酸化剤、還元剤、各種ハロゲン化剤、ニトロ化剤などとしての機能を持ったものが市販されている。また、イオン交換樹脂以外の高分子樹脂においても、従来取り扱いが難しかった四酸化オスミウムをポリスチレン樹脂に担持させたものが市販されている（和光純薬社製）。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

しかし、これらの従来の固体反応剤は、全て、架橋剤を用いて調製された高分子樹脂（架橋型高分子）を担体として使用しているため、膨潤や収縮によって体積が変化するとい

う樹脂の性質に起因して、使用中に物理的摩耗・強度劣化を受けやすいという問題点を有している。

【0008】

また、化学反応を進行させるためには、原料化合物の分子と固体反応剤に担持された反応性官能基若しくは反応剤化合物分子とが十分に接触しなければならないが、従来の固体反応剤に用いられている樹脂は、一般に多孔性でビーズ状の樹脂であるため、所望の化学反応が進行するためには、原料化合物の分子が多孔性樹脂ビーズの微細孔の内部表面に担持されている反応性官能基又は反応剤化合物分子まで拡散して近づかなければならず、このことが化学反応の円滑な進行の大きな障害となっている。

【0009】

更に、従来の固体反応剤を用いてカラム式で大規模な反応を行う場合には、原料の溶液の通液流速を極端に遅くしなければならず、その結果、通液時間が極めて長くなってしまふ。この場合、通液流速を速くすると、原料化合物の樹脂ビーズの微細孔内部への拡散が十分でなくなり、反応性官能基又は反応剤化合物分子の利用効率が極端に悪化し、結果として目的化合物の収率が低下してしまふ。

【0010】

一方、反応性官能基又は反応剤化合物分子の利用効率を高めるためには、樹脂ビーズの粒径を小さくしたり、表面積を更に増やすなどの工夫が考えられるが、大規模の反応装置では圧力損失（差圧）が極めて大きくなってしまふために、反応器やポンプに相当な強度が求められる。

【0011】

また、従来の固体反応剤は、上記のような理由により、使用済の反応剤を再生する際にも、再生に時間がかかる；大量の再生剤を必要とする；再生効率が悪い；といった問題を有していることが多かった。

【0012】

このようなことから、工業的化学プロセスでの利用を考えた場合には、コストパフォーマンスが悪いという問題が避けられないため、先に述べた総説で紹介されているように非常に多くの固体反応剤が提案されているにも拘らず、工業的化学プロセスにおいて実際に使用されているものは極めて少ない。

【0013】

上記の問題を解決するための試みとして、反応器や合成装置といったハードウェア面での解決策が幾つか提案されているが、依然として、合成操作を指向した上で最適化された固体反応剤の開発が進んでいるとは言えないのが現状である。

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明者らは、従来の樹脂ビーズをベースとする固体反応剤における問題点を解決する新たな固体反応剤を開発すべく鋭意研究を重ねた結果、繊維、織布、不織布などの架橋構造を持たない高分子基材の主鎖上に、グラフト重合法を用いて、反応性官能基を有する重合体側鎖を形成することによって、極めて優れた特性を有する固体反応剤が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0015】

即ち、本発明は、有機高分子基材の主鎖上に、グラフト重合法を用いて重合体側鎖が導入されており、該重合体側鎖上に反応性官能基が導入されていることを特徴とする固体反応剤に関する。

【0016】

なお、「固体反応剤」とは、原料化合物と接触することによって当量的に原料化合物と反応して、反応の進行と共に消費されることにより官能基が変化して反応剤としての反応性を失うが、必要に応じて再生剤などによって官能基を元に戻すことにより再び反応性を回復することのできるものであり、それ自体は反応の進行に伴う変化を起こさない「固体触媒」や、反応相手の原料化合物との接触なしに官能基部分が徐々に脱離する所謂「除放

性薬剤」などとは異なるものである。

#### 【0017】

以下、本発明の各種態様に関して詳細に説明する。

本発明の固体反応剤を形成するための有機高分子基材としては、ポリオレフィン系の有機高分子基材が好ましく用いられる。ポリオレフィン系の有機高分子基材は、放射線に対して崩壊性ではないので、後述する放射線グラフト重合法によってグラフト側鎖を導入する目的に用いるのに適している。本発明において有機高分子基材として好適に用いることのできるポリオレフィン系高分子材料の具体例としては、ポリエチレン及びポリプロピレンに代表されるポリオレフィン類、PTFE、塩化ビニル等に代表されるハロゲン化ポリオレフィン類、エチレン-四フッ化エチレン共重合体及びエチレン-ビニルアルコール共重合体(EVA)等に代表されるオレフィン-ハロゲン化オレフィン共重合体などが挙げられるが、これらに限定されない。かかる有機高分子基材の形状としては、繊維、繊維の集合体である織布や不織布、多孔膜、中空糸膜などを好適に用いることができる。

#### 【0018】

本発明に係る固体反応剤は、上記の有機高分子基材の主鎖上に、グラフト重合法によって重合体側鎖が導入されており、該重合体側鎖上に反応性官能基が導入されている。本発明においては、好ましくは放射線グラフト重合法が用いられる。放射線グラフト重合法は、有機高分子基材に放射線を照射してラジカルを生成させ、それにグラフトモノマーを反応させることによって、所望のグラフト重合体側鎖を基材に導入することのできる方法であり、各種形状の既存の高分子材料に重合体側鎖を導入することのできるもので、本発明の目的のために用いるのに最適である。

#### 【0019】

放射線グラフト重合法において用いることのできる放射線としては、 $\alpha$ 線、 $\beta$ 線、 $\gamma$ 線、電子線、紫外線などを挙げることができるが、本発明において用いるのには $\gamma$ 線や電子線が適している。放射線グラフト重合法には、グラフト用基材に予め放射線を照射した後、重合性単量体(グラフトモノマー)と接触させて反応させる前照射グラフト重合法と、基材とモノマーの共存下に放射線を照射する同時照射グラフト重合法とがあるが、いずれの方法も本発明において用いることができる。また、モノマーと基材との接触方法により、モノマー溶液に基材を浸漬させたまま重合を行う液相グラフト重合法、モノマーの蒸気に基材を接触させて重合を行う気相グラフト重合法、基材をモノマー溶液に浸漬した後、モノマー溶液から取り出して気相中で反応を行わせる含浸気相グラフト重合法などが挙げられるが、いずれの方法も本発明において用いることができる。

#### 【0020】

上述したように、繊維や繊維の集合体である織布/不織布は本発明の固体反応剤を形成するための有機高分子基材として用いるのに適した素材であるが、これはモノマー溶液を保持し易いので、含浸気相グラフト重合法において用いるのに適している。

#### 【0021】

本発明に係る固体反応剤の製造において、有機高分子基材の主鎖上に重合体側鎖を導入する反応(グラフト重合反応)では、炭素-炭素二重結合を有し、且つ目的とする化学反応に供される反応性官能基に変換することができる官能基を有する重合性単量体がグラフトモノマーとして使用される。このような、重合性単量体としては、例えば、スチレン、クロロメチルスチレン、4-ビニルピリジン、アクリル酸、アクリロニトリルなどを挙げることができる。好ましくは放射線グラフト重合法によって、これらの重合性単量体を有機高分子基材の主鎖上にグラフト重合して重合体側鎖を形成した後に、公知の方法によって重合体側鎖上の官能基を目的とする化学反応に供される反応性官能基に変換することによって、本発明に係る固体反応剤を形成することができる。本発明によれば、例えば、酸化反応、還元反応、脱プロトン化反応、ハロゲン化反応、求核置換反応などの反応に供することのできる固体反応剤が提供される。

#### 【0022】

また、本発明に係る固体反応剤の製造において、炭素-炭素二重結合を有し、且つ目的

とする化学反応に供される反応性官能基を有する重合性単量体をグラフトモノマーとして使用することもできる。この場合、当該重合性単量体を有機高分子基材の主鎖上にグラフト重合することにより、目的の反応性官能基を有するグラフト重合体側鎖を主鎖上に有する固体反応剤が得られる。この目的で使用するこのできる重合性単量体としては、例えば、4-ビニルベンジルトリメチルアンモニウム塩などを挙げることができる。

#### 【0023】

本発明は、上記のような固体反応剤の製造方法にも関する。即ち、本発明の他の態様は、有機高分子基材の主鎖上に、反応性官能基を有する重合性単量体をグラフト重合することを特徴とする固体反応剤の製造方法に関する。更に、本発明は、有機高分子基材の主鎖上に、反応性官能基に変換することのできる基を有する重合性単量体をグラフト重合することによって重合体側鎖を形成し、次に、重合体側鎖上の反応性官能基に変換することのできる基を反応性官能基に変換することを特徴とする固体反応剤の製造方法にも関する。グラフト重合は、好ましくは放射線グラフト重合法を用いて行なう。

#### 【0024】

本発明に係る固体反応剤の製造方法の具体例としては、例えば、重合性単量体としてクロロメチルスチレンを用いて、ポリエチレン不織布などの有機高分子基材に放射線グラフト重合して重合体側鎖を形成し、次にトリメチルアミンなどのトリアルキルアミン類を溶解した溶液中に基材を浸漬することによって重合体側鎖上に4級アンモニウム型アニオン交換基を導入し、そのアニオンを、次亜塩素酸イオン、過ヨウ素酸イオン、過酸化水素イオン、クロム酸イオン、二クロム酸イオン、過ルテニウム酸イオンなどに変換することによって、酸化反応の反応剤として機能する本発明に係る固体反応剤を形成することができる。また、重合体側鎖上に導入した4級アンモニウム基のアニオンを、テトラヒドロホウ酸イオン、シアノトリヒドロホウ酸イオンなどに変換することによって、還元反応の反応剤として機能する本発明に係る固体反応剤を形成することができる。更に、4級アンモニウム基のアニオンを水酸化水素イオンなどに変換することによって、本発明に係る固体反応剤を形成することができ、これは脱プロトン化剤として、例えば、アルドール縮合、クライゼン縮合、ディークマン縮合などの縮合反応やロビンソン環化反応などに供することができる。更には、4級アンモニウム基のアニオンを、3臭化物イオンなどに変換することによって、プロモ化剤などのハロゲン化剤として機能する本発明に係る固体反応剤を形成することができ、また、4級アンモニウム基のアニオンを、シアン化物イオン、シアン酸イオン、チオシアン酸イオン、アジ化物イオン、亜硝酸イオンなどに変換することによって、シアノ化、チオシアン化、アジ化、ニトロ化などの求核置換反応に供される固体反応剤を形成することができる。

#### 【0025】

また、重合性単量体として4-ビニルピリジンを用いて、ポリエチレン不織布などの有機高分子基材に放射線グラフト重合して重合体側鎖を形成した後に、二クロム酸、クロロクロム酸などを溶解した溶液中に基材を浸漬することによって、酸化反応の反応剤として機能する本発明に係る固体反応剤を形成することができる。更には、4-ビニルピリジンがグラフト重合されたグラフト基材をヨウ化メチルなどのハロゲン化アルキルを溶解した溶液に浸漬することによって、基材の重合体側鎖上に4級ピリジニウム型アニオン交換基を導入し、そのアニオンを、次亜塩素酸イオン、過ヨウ素酸イオン、クロム酸イオン、二クロム酸イオンなどに変換することによっても、酸化反応の反応剤として機能する本発明に係る固体反応剤を形成することができる。また、重合体側鎖上に導入された4級ピリジニウム型アニオン交換基のアニオンを臭化物イオンに変換し、続いて三臭化物イオンなどに変換することによって、プロモ化剤などのハロゲン化剤として機能する本発明に係る固体反応剤を形成することができる。

#### 【0026】

一般に、高分子樹脂ビーズをベースとする従来の固体反応剤は、高分子樹脂の主鎖に反応性官能基若しくは反応剤化合物分子を導入して、各種反応の反応剤としての機能を持たせると共に、この反応性官能基若しくは反応剤化合物分子の導入によって生じる物理的強



度の劣化を補うために高分子主鎖同士を架橋している。従来の樹脂ビーズをベースとする固体反応剤においては、一般にスチレンなどのモノマーを重合した高分子鎖に、各種反応性官能基若しくは反応剤化合物分子が導入されている。しかしながら、反応に用いる溶媒分子によって高分子鎖の溶媒和が起こり、高分子鎖の間の隙間が広がって膨潤し、物理的強度の低下により、ゲル化したり或いは溶媒に溶解してしまう、という問題があった。したがって、従来の樹脂ビーズをベースとする固体反応剤においては、この問題を解決するために、ジビニルベンゼンなどの架橋剤を加えてポリスチレン主鎖同士を架橋させている。これによって、樹脂の物理的強度が増すが、その反面、架橋構造が形成されることによって、原料化合物や再生剤の拡散速度が低下し、その結果、反応効率や再生効率が低下するという問題が生じる。特に、従来の固体反応剤は多孔性の樹脂ビーズをベースとしており、導入された反応性官能基若しくは反応剤化合物分子は、樹脂の微細孔の内部表面にも多く担持されている。このような固体反応剤をカラムに充填して、これに原料化合物を通液して反応を起こさせたり或いは再生剤を通液して反応剤の再生を行う際には、原料液や再生液が樹脂の微細孔内部の奥深くにまで拡散しなければならず、このため、反応剤に担持されている反応性官能基若しくは反応剤化合物分子が十分有効に利用されていないという問題が生じることが多かった。従って、従来の固体反応剤を用いて反応を有効に行わしめるためには、原料化合物の通液速度を極端に遅くして、原料化合物を樹脂の微細孔内部にまで十分に拡散させる必要があった。また、生成物の回収段階においては、原料液が樹脂ビーズの微細孔内部に拡散して反応性官能基若しくは反応剤化合物分子と反応して目的化合物が生成しても、生成した目的化合物が微細孔内部から外部に拡散しなければならず、回収率を増加させるためには、反応後長時間に亘って通液を継続することが必要な場合が多かった。これに対して、本発明に係る固体反応剤においては、未架橋の有機高分子基材の高分子主鎖上に、重合体側鎖を配置させ、この重合体側鎖上に反応性官能基を導入することによって、高分子主鎖の物理的強度をそのまま保持しながら、原料化合物や再生剤の拡散速度を増大することができた。したがって、本発明の固体反応剤によれば、従来のものと比べて高い通液流速で反応を進行させることができ、処理効率を高めることができる。特に、本発明に係る固体反応剤では、架橋構造を有しないために、重合体側鎖のモビリティが大きく、反応性官能基が導入されている重合体側鎖の任意の位置に原料化合物や再生剤が容易に近づくことができ、また反応後の生成物も容易に回収することができるため、反応効率や再生効率を大きく向上させることができた。なお、本発明に係る固体反応剤においては、主鎖が物理的強度の維持や形状の保持の役割を担っている。

#### 【0027】

本発明に係る固体反応剤の使用形態としては、例えば、図1に示すように、多孔膜や不織布の形態の固体反応剤1をカラム2に多層充填することによって、反応装置を構成することができる。かかる反応装置に、原料化合物の溶液を通液することによって所望の反応を行わせて目的化合物の溶液を得ることができ、また使用後のカラムに再生剤を通液すれば、固体反応剤を再生することができる。また、多孔膜や不織布の形態の本発明に係る固体反応剤を、図2に示すように、中心に集水管11を配置してロール状12に巻いてカラム13に充填することによっても、反応装置を構成することができ、この装置の場合には、ロール12の外側から内側に向けて原料化合物や再生剤を通液することにより、所望の反応を行わせたり、使用済の反応剤を再生することができる。

#### 【0028】

更に、本発明に係る固体反応剤を複数種類準備して、それらを直列に接続することにより、多段階合成反応を行わしめることができる。例えば、図3に示すように、それぞれ異なる機能を有する本発明に係る固体反応剤を充填した複数の反応カラム21、22、23を用意し、それぞれのカラムを接続配管24及び25で直列に接続し、原料化合物溶液を原料供給配管26から1番目のカラム21に供給し、その後、順次カラム22、カラム23で後続の反応を行わしめることによって、最終生成物を生成物回収配管27より回収することができる。これにより、例えば、 $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D$ という多段階合成反応を行わしめて、出発物質Aより最終生成物Dを得ることができる。

**【0029】**

本発明は、上記に説明したような有機化合物の合成方法及び有機化合物の合成装置にも関する。即ち、本発明の他の各種態様は以下の通りである。

本発明に係る固体反応剤に、原料化合物を接触させることを特徴とする、有機化合物の合成方法。

**【0030】**

互いに異なる機能を有する複数種類の本発明に係る固体反応剤を準備し、原料化合物を、準備した複数種類の固体反応剤と順次接触させることを特徴とする、有機化合物の多段階合成方法。

**【0031】**

本発明に係る固体反応剤が充填されている反応カラム；反応カラムに原料化合物を供給する原料供給部；反応カラムから、生成する有機化合物を回収する生成物回収部；を具備することを特徴とする、有機化合物の合成装置。

**【0032】**

それぞれに、互いに異なる機能を有する複数種類の本発明に係る固体反応剤が充填されている複数の反応カラム；該複数の反応カラムを直列に接続するカラム接続部；直列に接続されたカラムの中の1番目の反応カラムに原料化合物を供給する原料供給部；最終反応カラムから、生成する有機化合物を回収する生成物回収部；を具備することを特徴とする、有機化合物の多段階合成装置。

**【0033】**

本発明によれば、当該技術において公知の種々の有機合成反応に供する反応剤を提供することができる。例えば、次亜塩素酸イオンや過ヨウ素酸イオンを官能基として有する本発明に係る固体反応剤は、アルコールを酸化してアルデヒドやケトンを得る酸化反応に用いることができる。また、反応性官能基としてテトラヒドロホウ酸イオンを官能基として有する本発明に係る固体反応剤は、アルデヒドやケトンを還元してアルコールを得る還元反応などに用いることができる。また、フッ化物イオンなどのハロゲン化物イオンや三臭化物イオンなどのトリハロゲン化物イオンを官能基として有する本発明に係る固体反応剤は、ハロゲン化剤として各種ハロゲン化反応に用いることができる。

**【実施例】****【0034】**

以下の実施例により本発明を更に具体的に説明する。以下の実施例は、本発明の幾つかの態様の単なる例示であり、本発明の範囲を制限するものではない。

**実施例1：固体反応剤の製造**

ポリエチレン製繊維よりなる不織布（繊維径20～30 $\mu$ m；目付50～60g/m<sup>2</sup>；日本バイリーン社製、商品コードOX-8901T6）20.8gに、ドライアイス冷却下で $\gamma$ 線を160kGy照射した。この照射済基材に、予め重合禁止剤を取り除いたクロロメチルスチレン（m-体50%、p-体50%；セイミケミカル社製、商品名CMS-AM）を含浸させ、60℃で3時間グラフト重合反応を行った。不織布を取り出し、トルエン及びアセトンで順次洗浄し、拭き取った後、40℃、常圧で12時間乾燥させることによって、グラフト率119%のクロロメチルスチレングラフト不織布45.5gを得た。

**【0035】**

このグラフト不織布27.3gを、30%トリメチルアミン水溶液（90mL、433mmol）及び純水（400mL）の混合液に浸漬し、50℃で2日間攪拌した。不織布を取り出し、純水、0.1N塩酸及び純水によって順次洗浄して拭き取った後、60℃、常圧で12時間乾燥することによって、32.9gのアニオン交換不織布を得た。なお、この不織布のアニオン交換容量は2.75mmol/g-Rであった（/g-R：材料1gあたり）。

**【0036】**

臭化ナトリウム（92.7g、433mmol）を純水（400mL）に溶解した溶液に、上記で得られたアニオン交換不織布（32.9g）を浸漬し、室温で2時間攪拌した。反応液を取り除き、上記と同じ臭化ナトリウム水溶液を再び加えて6時間攪拌した。不織布を

取り出し、純水（500 mL）で3回洗浄して拭き取った後、60℃、常圧で12時間乾燥することによって、Br<sup>-</sup>型アニオン交換不織布を得た。

#### 【0037】

得られたBr<sup>-</sup>型アニオン交換不織布（11.8 g）を臭素（3.7 g、23.3 mmol）のジクロロメタン（500 mL）溶液に浸漬し、室温で12時間攪拌した。反応液を取り除いた後、不織布をジクロロメタン（500 mL）で3回洗浄して拭き取った後、40℃、常圧で2時間乾燥することによって、橙色の不織布として15.4 gの本発明に係る固体反応剤Aを得た。得られた固体反応剤Aの官能基量は1.95 mmol/g-Rであった。

#### 【0038】

比較例1：従来の樹脂ビーズ固体反応剤の製造

Br<sup>-</sup>型多孔性アニオン交換樹脂ビーズ（Sigma-Aldrich社製、商品コード51, 376-8）10 gを、臭素（5.6 g、35 mmol）のジクロロメタン（200 mL）溶液に浸漬し、室温で12時間振盪した。反応混合物を濾過し、樹脂をジクロロメタンで洗浄した後、40℃で12時間乾燥することによって、橙色の多孔性樹脂ビーズとして、15.2 gの固体反応剤Bを得た。得られた固体反応剤Bの官能基量は2.3 mmol/g-Rであった。粒径は0.4～0.6 mmであった。

#### 【0039】

実施例2：固体反応剤Aによる2, 6-ジブロモ-4-メチルフェノールの合成

ジクロロメタンが入った内径18 mmのガラスカラムに、直径18 mmの円形に切り出した固体反応剤Aを、気泡が入らないように注意しながら、高さが50 mmになるように充填した（充填枚数58枚）。充填された固体反応剤Aの量は3.85 g（官能基量=7.5 mmol）であった。このカラムに、ジクロロメタン-メタノール混合溶媒（体積比=5：2）を10 mL/minの流速で40 mL通液することにより、前処理を行った。次に、送液ポンプを所定の流速に設定し、ジクロロメタン-メタノール混合溶媒（体積比=5：2）中のp-クレゾール溶液を50 mL通液し、その後、ジクロロメタン-メタノール混合溶媒（体積比=5：2）を通液した。

#### 【0040】

p-クレゾール溶液を通液し始めてから最初の100 mLの流出液を減圧濃縮し、これに5%の亜硫酸水素ナトリウム水溶液（50 mL）を加え、ジエチルエーテル（40 mL）で3回抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、更に真空ポンプで濃縮した。残渣と内部標準のテトラクロロエタン（671.4 mg、4.0 mmol）を混合し、重クロロホルムで希釈して<sup>1</sup>H-NMRを測定することによって、p-クレゾール、2-ブロモ-4-メチルフェノール及び2, 6-ジブロモ-4-メチルフェノールの回収率を求めた。結果を表1に示す。

#### 【0041】

【表1】

表1：実施例2の結果

p-クレゾール溶液濃度(mmol/L)		80	40	40	40
p-クレゾール添加量(mmol)		4.0	2.0	2.0	2.0
固体反応剤に対するp-クレゾール量(当量)		0.53	0.27	0.27	0.27
通液速度(mL/min)		10.0	10.0	4.0	1.5
回収率(%)	p-クレゾール	24	0	0	0
	2-ブ <sup>ロ</sup> モ-4-メチルフェノール	51	48	20	0
	2,6-ジ <sup>ブ</sup> ロモ-4-メチルフェノール	17	50	78	99
	合計	92	98	98	99

#### 【0042】

比較例2：固体反応剤Bによる2, 6-ジブロモ-4-メチルフェノールの合成

ジクロロメタンの入った内径18 mmのガラスカラムに、固体反応剤Bを、ビーズとビー

ズとの間に気泡が入らないように注意しながら、高さが50cmになるように充填した。その上に、直径18mmの円形のポリエチレン製不織布1枚とガラスビーズ（直径1.5～2.5mm）を20mmの高さに充填した。充填された固体反応剤Bの量は7.1g（官能基量＝16.3mmol）であった。以下、実施例2と同様にしてp-クレゾールのジクロロメタノール溶液の通液を行い、流出液100mL中の各化合物の回収率を<sup>1</sup>H-NMRから求めた。結果を表2に示す。

【0043】

【表2】

表2：比較例2の結果

p-クレゾール溶液濃度(mmol/L)		80	40	40	40
p-クレゾール添加量(mmol)		4.0	2.0	2.0	2.0
固体反応剤に対するp-クレゾール量(当量)		0.24	0.12	0.12	0.12
通液速度(mL/min)		10.0	10.0	4.0	1.5
回収率(%)	p-クレゾール	2	2	0	0
	2-ブプロモ-4-メチルフェノール	52	58	31	7
	2,6-ジブプロモ-4-メチルフェノール	0	2	50	88
	合計	54	62	81	95

【0044】

表1及び表2の結果から、本発明に係る固体反応剤Aの方が、官能基量が少ないにも拘らず、固体反応剤としての反応性が優れていたことが分かる。中でも、通液速度が1.5mL/minの低速度条件では、固体反応剤Aを用いると、目的化合物である2,6-ジブプロモ-4-メチルフェノールがほぼ100%という極めて高い収率で得られたことが分かる。また、同じ条件での固体反応剤Aの結果と固体反応剤Bの結果とを比較すると、目的化合物の収率、全化合物の回収率の合計のいずれについても、固体反応剤Aの方が優れていることが分かる。これは、多孔性樹脂ビーズの形態の固体反応剤Bの場合には、一旦樹脂の微細孔内部に拡散した原料液がカラムから流出するためには再び樹脂の微細孔の外部まで拡散しなければならず、より多くの溶媒量或いはより遅い通液速度が要求されるのに対して、不織布を利用した本発明に係る固体反応剤Aではその必要が殆どないことを示している。

【0045】

実施例3：固体反応剤Cの製造

実施例1で得られたアニオン交換不織布（6.83g）を0.5%水素化ホウ素ナトリウム水溶液（200mL）に浸漬し、ガラスアンプル中、室温で1時間攪拌した。不織布を取り出し、純水、メタノールで順次洗浄してふき取った後、50℃で6時間乾燥することによって、白色の不織布として6.50gの本発明に係る固体反応剤Cを得た。なお、固体反応剤Cの還元容量を過剰量のベンズアルデヒドと反応させることにより求めたところ、6.96meq/g-Rであった。したがって、1当量のBH<sub>4</sub><sup>-</sup>イオンが4当量のヒドリドイオン（H<sup>-</sup>）を放出できると仮定すると、BH<sub>4</sub>の官能基量は1.74mmol/g-Rとなる。

【0046】

実施例4：固体反応剤Cによるベンズアルデヒドの還元

実施例2と同様に内径18mmのガラスカラムに、固体反応剤Cをディスク状（φ＝18mm、2.54cm<sup>2</sup>）に切り抜いたものを充填し（h＝28mm、Vol＝7.3mL、還元容量＝6.4mmol）、その上にガラスビーズをのせた。この通液実験装置内をエタノールで満たし気泡を抜いた後、エタノールでコンディショニングした。1.6mmolのベンズアルデヒドのエタノール（50mL）溶液を通液した後、さらにエタノールを通液した。流出液の最初の100mLを分取し、減圧濃縮した後さらに真空ポンプで濃縮した。残渣の重量を測定し、更に重クロロホルムで希釈して<sup>1</sup>H-NMRを測定することによって、ベンズアルデヒド及びベンジルアルコールの回収率を求めた。結果を表3に示す。

【0047】

【表 3】

表 3 : 実施例 4 の結果

ベンズアルデヒドに対する還元剤の当量		4.0	4.0	4.0
通液速度(mL/min)		10.0	5.0	2.0
回収率 (%)	ベンズアルデヒド	16	4	0
	ベンジルアルコール	78	81	84
	合計	94	85	84

## 【0048】

比較例 3 : 従来の樹脂ビーズ固体反応剤 D の製造

C1<sup>-</sup>型多孔性アニオン交換樹脂ビーズ (Rohm & Haas社製、商品名アンバーライトIRA 900J) 5.0gを、0.5%水素化ホウ素ナトリウム水溶液 (200mL) に浸漬し、室温で1時間振盪した。反応混合物を濾過し、樹脂を純水で洗浄した後、50℃で3時間乾燥することによって、白色の多孔性ビーズとして4.9gの固体反応剤 D を得た。得られた固体反応剤 D の還元容量を実施例 3 と同様に求めたところ、9.76 meq/g-Rであった。

## 【0049】

比較例 4 : 固体反応剤 D によるベンズアルデヒドの還元

エタノールの入った内径 18mm のガラスカラムに、固体反応剤 D を、気泡が入らないように注意しながら充填した (h = 9mm、V<sub>ol</sub> = 2.3mL、還元容量 = 6.4mmol)。その上に、直径 18mm のポリエチレン製不織布 1 枚とガラスビーズを気泡が入らないように注意しながらのせた。次に、エタノールでカラムをコンディショニングし、1.6mmol のベンズアルデヒドのエタノール (50mL) 溶液を通液した後、実施例 4 と同様にベンズアルデヒド及びベンジルアルコールの回収率を<sup>1</sup>H-NMR から求めた。また、同様の実験を、固体反応剤 D の量を増やして (h = 28mm、V<sub>ol</sub> = 7.3mL、還元容量 = 19.2mmol) 行なった。結果を表 4 に示す。

## 【0050】

【表 4】

表 4 : 比較例 4 の結果

ベンズアルデヒドに対する還元剤の当量		4.0	12.0	12.0
通液速度(mL/min)		10.0	10.0	2.0
回収率 (%)	ベンズアルデヒド	83	56	14
	ベンジルアルコール	13	16	41
	合計	96	72	55

## 【0051】

表 3 及び表 4 の結果から、本発明に係る固体反応剤 C の方が、高流速で少ない官能基量でも、目的化合物であるベンジルアルコールがより高収率で得られ、固体反応剤としての反応性が優れていることが分かる。

【産業上の利用可能性】

## 【0052】

本発明によれば、従来の樹脂ビーズによる固体反応剤と比較して、反応効率が極めて優れた固体反応剤が提供される。本発明による固体反応剤は、種々の有機合成反応に用いるのに有用である。また、本発明による固体反応剤は、原料の通液速度を制御することによって、担持した官能基の利用率を極めて高くすることができる。したがって、反応カラムに充填する固体反応剤の量 (官能基量) を従来よりも少量に抑えることができ、更に従来よりも高収率で所望の化合物を得ることができる。

【図面の簡単な説明】

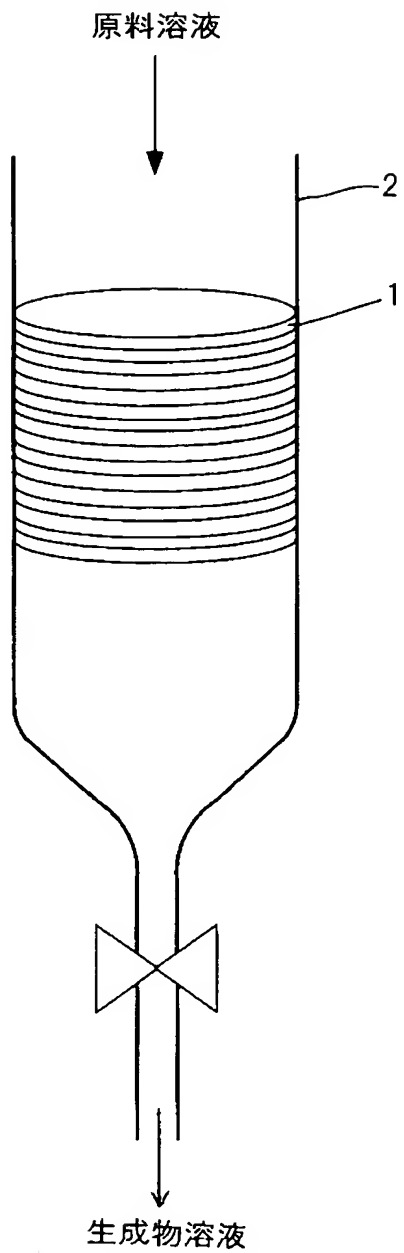
## 【0053】

【図 1】本発明に係る反応装置の一具体例を示す図である。

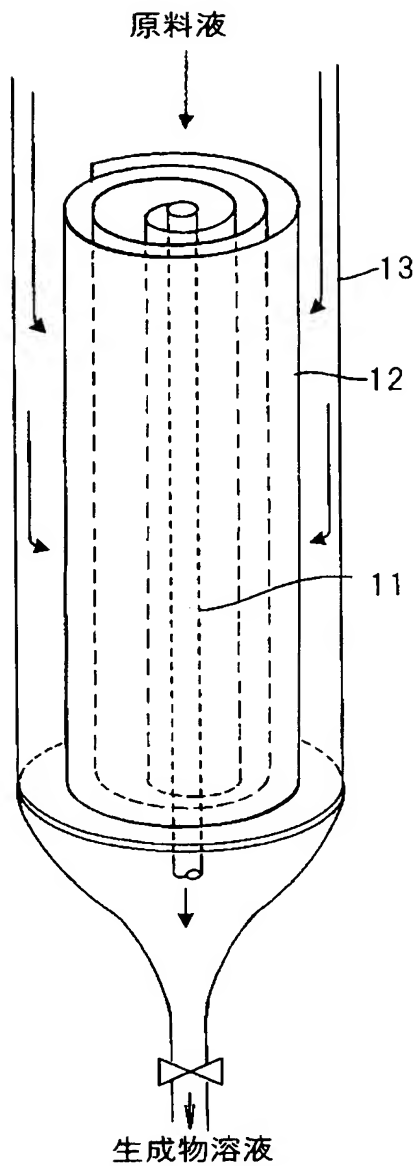
【図 2】本発明に係る反応装置の他の具体例を示す図である。

【図 3】本発明の一態様に係る多段階反応装置の概念を示す図である。

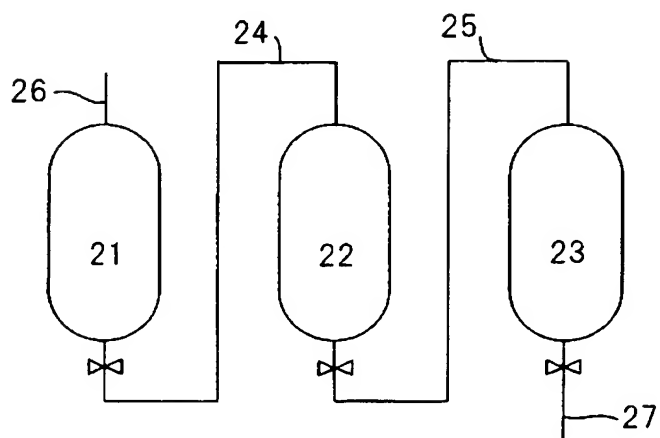
【書類名】 図面  
【図 1】



【図 2】



【図 3】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 従来の樹脂ビーズをベースとする固体反応剤における問題点を解決する新たな固体反応剤を提供する。

【解決手段】 本発明は、有機高分子基材の主鎖上に、放射線グラフト重合法を用いて重合体側鎖が導入されており、該重合体側鎖上に反応性官能基が導入されていることを特徴とする固体反応剤に関する。有機高分子基材としては、繊維、繊維の集合体である織布又は不織布、多孔質膜、中空糸膜のいずれかの形態であることが好ましい。本発明の固体反応剤は、各種の有機合成反応に用いることができる。

【選択図】 なし



特願 2 0 0 3 - 2 7 1 8 9 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 0 2 3 9 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 3 1 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都大田区羽田旭町 1 1 番 1 号

氏 名

株式会社荏原製作所